

6. Zusammenfassung

Die Ätiologie und Pathogenese der arteriellen Hypertonie ist weiterhin nicht einheitlich geklärt. Im besonderen kommen vasokonstriktiven Substanzen eine wichtige Funktion zu.

In der vorliegenden Dissertation sollte eine vasokonstriktiv-wirkende Substanz aufgespürt, isoliert und identifiziert werden, die von humanen Lymphozyten bei Selbstinkubation sezerniert wird. Vorversuche zeigten, dass Lymphozyten vasokonstringierende Substanzen bei Selbstinkubation in den Überstand sezernieren. Ziel dieser Dissertation war es, eine dieser Substanzen zu identifizieren und die Frage zu klären, über welchen Mechanismus der vasokonstringierende Effekt vermittelt und die betreffende Substanz in den Lymphozyten synthetisiert wird.

Lymphozyten normotensiver Spender wurden mittels Kationenaustauscher- und Reversed-Phase-Säule chromatographiert. Nach chromatographischer Aufreinigung zeigte die Strukturanalyse mit der Matrix-unterstützten Laser-Desorption-/Ionisations-Massenspektrometrie (MALDI-MS) und Elektrospray Ionisations-Massenspektrometrie (ESI-MS) in einer homogenen, vasokonstriktiv-wirkenden Fraktion ein Peptid mit der Masse 1003 Da. Mittels MALDI- und ESI-MS-analytischen Methoden und Datenbankabgleichen der resultierenden Fragmentspektren konnte die zugrundeliegende Substanz als das Angiotensin-Oktapeptid, des[Asp¹]-[Ala¹]-Ang II, mit der Sequenz Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe identifiziert werden. Das Peptid, des[Asp¹]-[Ala¹]-Ang II hat eine ähnliche Aminosäuresequenz wie Angiotensin II, jedoch ist die Aminosäure Asparaginsäure vom Angiotensin II durch Alanin ersetzt.

des[Asp¹]-[Ala¹]-Ang II wird in Gegenwart von Lymphozyten durch die Aspartat-Decarboxylase durch Dekarboxylierung von Asparaginsäure aus Angiotensin II gebildet. In weitergehenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass es die gleiche Affinität zum AT₁-Rezeptor wie das Angiotensin II hatte, jedoch ein schwächerer Vasokonstriktor war, wie ein partialer AT₁-Rezeptor-Agonist. Die Affinität des des[Asp¹]-[Ala¹]-Ang II zum AT₂-Rezeptor war höher als die des Angiotensin II.

Somit ist von einer spezifischen Wirkung von des[Asp¹]-[Ala¹]-Ang II auszugehen. Die Synthese aus Angiotensin II moduliert möglicherweise die Effekte des Angiotensin II auf das Gefäßsystem.

Es ist somit festzustellen, dass des[Asp¹]-[Ala¹]-Ang II ein weiteres aktives Angiotensin-Peptid ist, das durch eine aus Lymphozyten stammende Aspartat-Decarboxylase aus Angiotensin II entsteht und ein weiterer Spieler im Renin-Angiotensin-System darstellt.

In der vorliegenden Dissertation konnte somit erstmalig gezeigt werden, dass ein nicht-proteolytisches Enzym ein aktives Peptidhormon in ein ebenso aktives Derivat umwandelt. des[Asp¹]-[Ala¹]-Ang II könnte somit in der Regulation des Gefäßtonus und Wachstum in atherosklerotisch veränderten beziehungsweise hypertrophierten Gefäßen von Bedeutung sein und damit zur Pathogenese der Hypertonie beitragen.